

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20220137/35

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	
Разрешение №	66038-9 24-07-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Барнитенс 10 mg твърди капсули с изменено освобождаване
Barnitens 10 mg hard modified-release capsules

Барнитенс 20 mg твърди капсули с изменено освобождаване
Barnitens 20 mg hard modified-release capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Барнитенс 10 mg твърди капсули с изменено освобождаване

Всяка капсула съдържа 10 mg барнидипин хидрохлорид (barnidipine hydrochloride), еквивалентен на 9,3 mg барнидипин (barnidipine).

Барнитенс 20 mg твърди капсули с изменено освобождаване

Всяка капсула съдържа 20 mg барнидипин хидрохлорид (barnidipine hydrochloride), еквивалентен на 18,6 mg барнидипин (barnidipine).

Помощно вещество с известно действие

Всяка капсула от 10 mg съдържа приблизително 87 mg захароза.

Всяка капсула от 20 mg съдържа приблизително 174 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула с изменено освобождаване

Барнитенс 10 mg твърди капсули с изменено освобождаване

Твърди желатинови капсули с размер № 3, пълни с жълти до бледожълти пелети. Капаче на капсулата: жълто, с отпечатан черен надпис "1000". Тяло: жълто, с отпечатан черен надпис "0010".

Барнитенс 20 mg твърди капсули с изменено освобождаване

Твърди желатинови капсули с размер № 1, пълни с жълти до бледожълти пелети. Капаче на капсулата: жълто, с отпечатан черен надпис "1000". Тяло: жълто, с отпечатан черен надпис "0020".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лека до умерена есенциална хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната начална доза е 10 mg веднъж дневно, сутрин. При необходимост дозата може да се повиши на 20 mg веднъж дневно. Решението за повишаване на дозата трябва да се вземе само след като напълно се постигне стабилност от първоначалната доза. Това обикновено отнема най-малко 3-6 седмици.

NL/H/5147/001-002/IB/002



Педиатрична популация

Тъй като няма данни при деца (под 18 години), барнидипин не трябва да се прилага на деца.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти в старческа възраст. Препоръчва се стриктно проследяване в началото на лечението.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се изисква повишено внимание при повишаване на дозата от 10 mg на 20 mg веднъж дневно. Вижте точките „Противопоказания“ и „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“.

Пациенти с чернодробно увреждане

Вижте точка „Противопоказания“.

Начин на приложение

За предпочитане е капсулите да се приемат с чаша вода. Барнитенс може да се приема преди, по време на хранене и след това.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество (или към някой дихидропиридин) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Чернодробно увреждане;
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 10 ml/min)
- Нестабилна ангина пекторис и остър миокарден инфаркт (през първите 4 седмици)
- Нелекувана сърдечна недостатъчност
- Нивата на барнидипин в кръвта могат да се повишат, когато се използва в комбинация със силни инхибитори на CYP3A4 (резултати от проучвания за *in vitro* взаимодействие). Поради това антипротеази, кетоконазол, итраконазол, еритромицин и кларитромицин не трябва да се използват едновременно.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Барнидипин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс между 10 и 80 ml/min) (вж. точка 4.2).

Комбинацията на калциев антагонист с лекарствено средство, което има отрицателен инотропен ефект, може да доведе до сърдечна декомпенсация, хипотония или (допълнителен) миокарден инфаркт при пациенти с висок риск (напр. пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт).

Както всички други дихидропиридинови, така и барнидипин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с дисфункция на лявата камера, при пациенти, страдащи от обструкция на изходния тракт на лявата камера и пациенти с изолирана десностранна сърдечна декомпенсация, напр. кор пулмонале. Барнидипин не е проучен при пациенти с клас III или IV по NYHA.

Препоръчва се повишено внимание и когато барнидипин се прилага на пациенти с болест на синусовия възел (ако пейсмейкърът не е *in situ*).

Проучванията *in vitro* показват, че барнидипин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Не са провеждани *in vivo* проучвания за взаимодействие относно ефекта на лекарства, които инхибират или индуцират ензима цитохром P450 3A4 върху



фармакокинетиката на барнидипин. Въз основа на резултатите от *in vitro* проучвания за взаимодействия се счита че когато барнидипин се предписва едновременно със слаби инхибитори или индуктори на CYP3A4 се изисква повишено внимание (вижте точка 4.5).

Капсулите съдържат захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на барнидипин и други антихипертензивни лекарствени продукти може да доведе до допълнителен антихипертензивен ефект.

Барнидипин може да се използва едновременно с бета-блокери или ACE инхибитори.

Фармакокинетичният профил на взаимодействие на барнидипин не е проучен напълно. Проучванията *in vitro* показват, че барнидипин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4).

Не са провеждани задълбочени *in vivo* проучвания за взаимодействие относно ефекта на лекарства, които инхибират или индуцират ензима CYP3A4 върху фармакокинетиката на барнидипин.

Данните *in vitro* показват, че циклоспорин може да инхибира метаболизма на барнидипин. Докато не е налична информация *in vivo*, барнидипин не трябва да се предписва едновременно със силните инхибитори на CYP3A4: антипротеази, кетоназол, итраконазол, еритромицин и кларитромицин (вж. точка 4.3). Изисква се повишено внимание при едновременната употреба на слаби инхибитори или индуктори на CYP3A4. В случай на едновременна употреба на инхибитори на CYP3A4 не се препоръчва повишаване на дозата на барнидипин на 20 mg.

В специфично проучване за взаимодействие едновременното приложение на циметидин води средно до удвояване на плазмените концентрации на барнидипин. Поради това се изисква повишено внимание, когато барнидипин се използва едновременно с циметидин. Може да е необходима по-висока доза барнидипин, когато барнидипин се прилага едновременно с ензим-индуциращи лекарства, като фенитоин, карбамазепин и рифампицин. Ако пациентът спре да използва ензим-индуциращо лекарство, трябва да се обмисли понижаване на дозата на барнидипин.

Въз основа на резултатите от *in vitro* проучвания за взаимодействие със симвастатин, метопролол, диазепам и терфенадин, се счита за малко вероятно барнидипин да има някакъв ефект върху фармакокинетиката на други лекарства, които се метаболизират от изоензимите на цитохром P450.

Проучване на взаимодействията *in vivo* показва, че барнидипин не повлиява фармакокинетиката на дигоксин. В проучване за специфично взаимодействие алкохолът води до повишаване на плазмените концентрации на барнидипин (40%), което увеличение може да се счита за клинично нерелевантно. Както при всички вазодилатиращи и антихипертензивни средства се изисква повишено внимание, когато се приемат едновременно алкохол, тъй като той може да засили ефекта им.

Въпреки че кинетиката на барнидипин не се променя значително при приложение със сок от грейпфрут, се наблюдава умерен ефект.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клиничен опит с барнидипин по време на бременност или кърмене. Проучванията при животни не показват директни вредни ефекти по отношение на бременността,



ембрионалното/феталното или постнаталното развитие. Наблюдават се само косвени ефекти (вж. точка 5.3). Класът дихидропиридинови е показал потенциал за удължаване на периода на раждането, което не се наблюдава при барнидипин. В резултат на това барнидипин може да се използва по време на бременност само ако ползата оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Резултатите от тестове върху животни показват, че барнидипин (или неговите метаболити) се екскретира в кърмата. Поради това кърменето не се препоръчва при употреба на барнидипин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на барнидипин върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това е необходимо повишено внимание, тъй като по време на антихипертензивно лечение може да се появи замаяване/световъртеж.

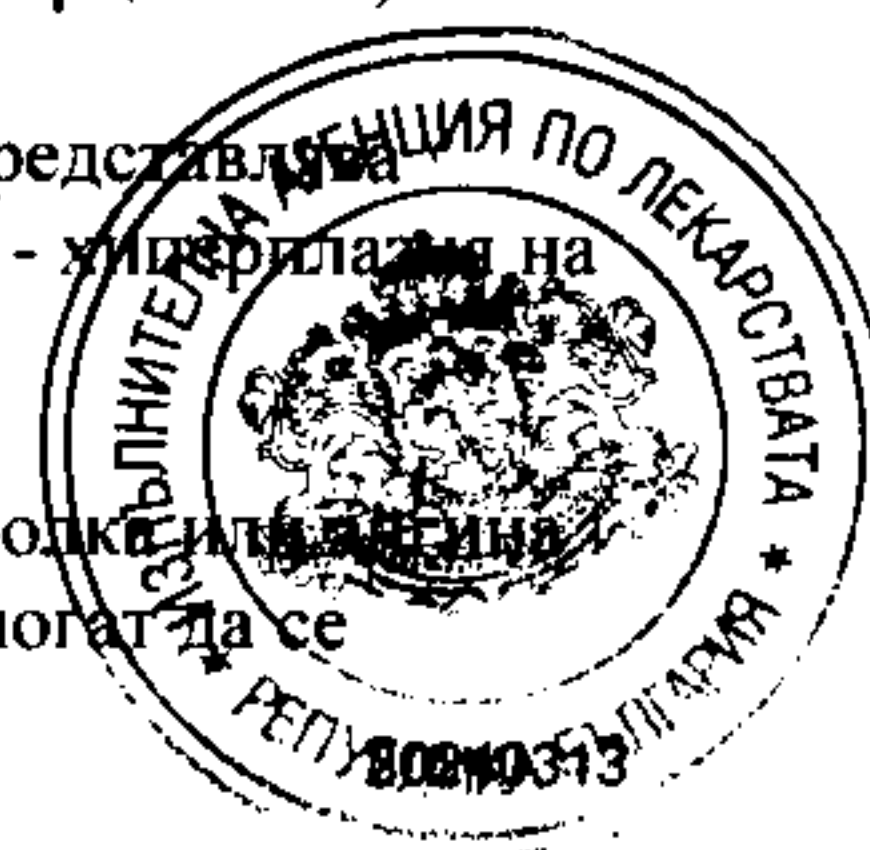
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Системо-органични класове	Доза от 10 mg	Доза от 20 mg
<i>Нарушения на имунната система</i>		
• Анафилактоидни реакции	С неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни)	С неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни)
<i>Нарушения на нервната система</i>		
• Главоболи	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Много чести ($\geq 1/10$)
• Замаяност/световъртеж	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
<i>Сърдечни нарушения</i>		
• Палпитации	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
• Тахикардия, синусова тахикардия, повишена сърдечна честота	С неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни)	С неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни)
<i>Съдови нарушения</i>		
• Зачервяване	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Много чести ($\geq 1/10$)
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>		
• Патологична чернодробна функция	С неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни)	С неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни)
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		
• Обрив	С неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни)	С неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни)
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>		
• Периферен оток	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Много чести ($\geq 1/10$)

Симптомите са с тенденция да намаляват или отзвучават по време на лечението (в рамките на един месец за периферния оток и две седмици за зачервяване, главоболие и сърцебиене).

Въпреки че никога не е наблюдавано, следното нежелано събитие може да представлява интерес, тъй като е наблюдавано при употребата на други дихидропиридинови - хиперплазия на венците.

Някои дихидропиридинови в редки случаи могат да доведат до прекардиална болка или ангина пекторис. Много рядко при пациентите със съществуваща ангина пекторис могат да се



наблюдават повишена честота, продължителност или тежест на тези пристъпи. Могат да се наблюдават изолирани случаи на миокарден инфаркт.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикация

Като цяло клиничните симптоми след предозиране на калциеви антагонисти се развиват в рамките на 30 до 60 минути след прилагане на доза пет до десет пъти по-висока от терапевтичната доза.

Теоретично могат да се очакват: хипотония, електрофизиологични ефекти (синусова брадикардия, удължена AV проводимост, AV блок втора и трета степен, тахикардия), ефекти върху централната нервна система (сънливост, обърканост и рядко гърчове), стомашно-чревни симптоми (гадене и повръщане) и метаболитни ефекти (хипергликемия).

Лечение на интоксикация

В случай на интоксикация е необходимо болнично лечение. Показани са симптоматично лечение и непрекъснато ЕКГ мониториране.

В случай на предозиране трябва да се направи стомашна промивка възможно най-скоро.

Интравенозно (доза 0,2 ml/kg телесно тегло) се инжектира калций (за предпочитане 10 ml 10% разтвор на калциев хлорид), като инжектирането трябва да се извърши за период от 5 минути, до обща доза от 10 ml 10%. По този начин ще се подобрят контрактилитетът на миокарда, синусовият ритъм и атриовентрикуларната проводимост. Лечението може да се повтаря на всеки 15 до 20 минути (до общо 4 дози) в зависимост от повлияването на пациента. Трябва да се проверят нивата на калций.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихипертензивни, АТС код: C08CA12

Механизъм на действие

Барнидипин (чист S,S изомер) е липофилен 1,4-дихидропиридин калциев антагонист, показващ висок афинитет към калциевите канали на гладкомускулните клетки в съдовата стена. Рецепторната кинетика на барнидипин се характеризира с бавно начало на действие и силно и дълготрайно свързване. Намаляването на периферното съпротивление, предизвикано от барнидипин, води до понижаване на кръвното налягане. Когато се използва барнидипин, антихипертензивният ефект остава през целия 24-часов интервал на дозиране.

Употребата на барнидипин при хронично лечение не води до повишаване на основната сърдечна честота.

Влиянието на барнидипин върху сърдечно-съдовата заболеваемост или смъртност не е проучено. Въпреки това, наскоро завършени, контролирани проучвания на други дългодействащи дихидропиридинови препарати показват сходни благоприятни ефекти върху заболеваемостта и смъртността в сравнение с други антихипертензивни средства при хипертония в старческа възраст.



Метаболитни ефекти

Барнидипин не оказва негативен ефект върху серумния липиден профил, нивото на глюкозата или електролитите в кръвта.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След многократно приложение на 20 mg барнидипин на здрави индивиди, едновременният прием на храна няма статистически значим ефект върху AUC, C_{max}, T_{max} или t_{1/2}.

Максимални плазмени концентрации се достигат 5 до 6 часа след перорално приложение на 20 mg барнидипин.

Барнидипин показва абсолютна бионаличност от 1,1%.

Плазмените концентрации на барнидипин могат да покажат значителни интериндивидуални вариации.

Разпределение

Проучванията *in vitro* показват, че барнидипин се свързва с честота 26-32% с човешките еритроцити и във висока степен (89-95%) с плазмените протеини. *In vitro* анализът на протеиновите компоненти показва, че барнидипин се свързва главно със серумния албумин, последвано от алфа1 кисел гликопротеин и липопротеини с висока плътност. В много по-малка степен се осъществява свързването с гама глобулина.

При *in vitro* проучвания не са наблюдавани лекарствени взаимодействия, основани на елиминиране на свързването с плазмените протеини.

Биотрансформация

Барнидипин в голяма степен се метаболизира до неактивни метаболити. Не се осъществява *in vivo* хирална инверсия на чистия S,S изомер. Основните реакции са N-дебензилизиране на страничната верига, хидролиза на N-бензилпиролидиновия естер, окисляване на 1,4-дихидропиридиновия пръстен, хидролиза на метиловия естер и редукция на нитрогрупата. Метаболизмът на барнидипин изглежда се медира главно от изоензимното семейство CYP3A.

Елиминиране

Съгласно двукомпартиментния аналитичен модел средният терминален елиминационен плазмен полуживот на барнидипин е 20 часа след многократно приложение.

Елиминирането се осъществява главно чрез метаболизма. Барнидипин и/или неговите метаболити се екскретират с фецеса (60%), урината (40%) и дъха (по-малко от 1%).

Неметаболизиран барнидипин не се екскретира в урината.

Специални групи пациенти

След еднократна доза плазмените концентрации на барнидипин са 3 до 4 пъти по-високи при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, отколкото при здрави доброволци.

Вариабилността в плазмените концентрации също се увеличава.

Плазмените концентрации на барнидипин са средно два пъти по-високи при пациенти с бъбречно увреждане, които не се нуждаят от хемодиализа, отколкото при здрави доброволци.

Средните плазмени концентрации при пациенти, нуждаещи се от хемодиализа, са повече от 3 пъти по-високи, отколкото при здрави доброволци, което се съпровожда с повишена вариабилност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

Захарни сфери (съдържащи захарен сироп, царевично нишесте и захароза)

Карбоксиметилетилцелулоза

Полисорбат 80

Етилцелулоза

Талк

Обвивка на капсулата:

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Желатин

Печатно мастило:

Шеллак

Пропиленгликол

Черен железен оксид (E172)

Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Al/PVC – алуминиеви перфорирани и неперфорирани блистери, съдържащи 28, 30, 56 или 60 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Гранулите да не се изваждат от капсулите.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Барнитенс 10 mg - рег. № 20220134

NL/H/5147/001-002/IB/002



Барнитенс 20 mg Рег. № 20220135

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 09.05.2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

